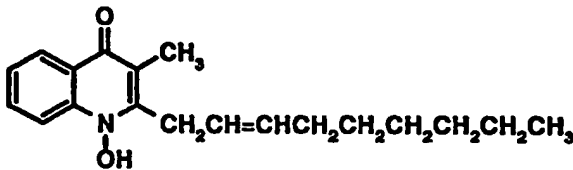




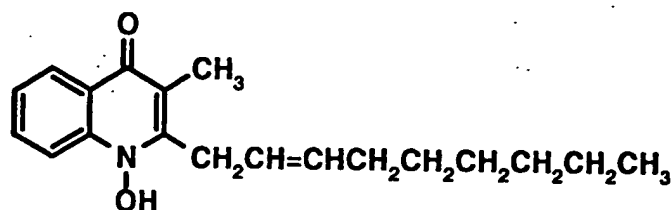
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 A61K 31/47 // C07D 215/22		A1	(11) 国際公開番号 WO98/51306
			(43) 国際公開日 1998年11月19日(19.11.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/02133 (22) 国際出願日 1998年5月14日(14.05.98) (30) 優先権データ 特願平9/127462 1997年5月16日(16.05.97) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo, (JP) ビー ティー カルベ ファルマ(P.T. KALBE FARMA)(ID/ID) 13210 ジャカルタ ティムール ジャラン ジェンドラ アーマド ヤニ (プロ マス) Jakarta Timur, (ID) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 渡邊正人(WATANABE, Masato)(JP/JP) 田中幸一(TANAKA, Kouichi)(JP/JP) 小宮正行(KOMIYA, Masayuki)(JP/JP) 〒174-8511 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社内 Tokyo, (JP)		ランティアトモジョ ラトナ ムルニ (RANTIATMODJO, Ratna Murni)(ID/ID) ジャカルタ 11510, アールティー 008 アールヴィー009, コンプレックス グリーンヴィル ブロック オー ナンバー12 Jakarta, (ID) (74) 代理人 弁理士 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.) 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラ シア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書 明細書とは別に規則13の2に基づいて提出された生物 材料の寄託に関する表示	
(54)Title: MEDICINAL COMPOSITIONS AGAINST HELICOBACTER PYLORI			
(54)発明の名称 抗ヘリコバクター・ピロリ用医薬組成物			
(57) Abstract Medicinal compositions against <i>Helicobacter pylori</i> , which contain as the active ingredient a 1-hydroxy-3-methyl-quinolone derivative represented by formula (I) or its pharmaceutically acceptable salt. Because of having an antibacterial effect on <i>H. pylori</i> , the above compound is useful in treating or preventing infection of human beings with <i>H. pylori</i> and infections of animals with bacteria belonging to the genus <i>Helicobacter</i> in relation thereto. The above compositions are useful in the prevention (including the prevention of recurrence) and treatment of peptic ulcers (gastric ulcer, duodenal ulcer, etc.), inflammations (acute or chronic gastritis or duodenitis), diseases in the upper part of the digestive tract (gastric cancer, etc.), mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma, chronic heart diseases, etc.		 <p>(1)</p>	

(57)要約

下記式 (I)



(I)

で示される 1-ヒドロキシー-3-メチル-キノロン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ用医薬組成物。

本発明は、ヘリコバクター・ピロリに対して抗菌作用を示し、ヒトにおけるヘリコバクター・ピロリ及び動物における関連するヘリコバクター属に属する細菌感染の治療または予防に有効である。また、本発明抗ヘリコバクター・ピロリ用医薬組成物は、消化性潰瘍（例えば胃及び十二指腸潰瘍）、炎症（急性または慢性の胃炎もしくは十二指腸炎）、胃癌等の消化管上部の疾患、MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ種もしくは慢性心疾患等の予防（再発防止も含む）、治療に有効である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AM	アルメニア	FR	フランス	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AT	オーストリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SN	セネガル
AU	オーストラリア	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	TC	トーゴ
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	UA	ウクライナ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	US	米国
CA	カナダ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CG	コンゴ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラビア
CH	スイス	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CJ	コートジボアール	IT	イタリア	NO	ノルウェー		
CM	カメルーン	JP	日本	NZ	ニュー・ジーランド		
CN	中国	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
CZ	チェコ	KR	韓国	RU	ロシア		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
DK	デンマーク	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		
ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア		

明 細 書

抗ヘリコバクター・ピロリ用医薬組成物

技術分野

本発明は、医薬殊に抗ヘリコバクター・ピロリ用医薬組成物に関する。具体的にはヘリコバクター・ピロリ感染が起因する種々の疾患の治療及び予防に有用な抗ヘリコバクター・ピロリ剤に関する。

背景技術

ヘリコバクター・ピロリは (*Helicobacter pylori*) は、1983年に発見された病原性細菌であり、消化性潰瘍（例えば胃潰瘍又は十二指腸潰瘍等）、炎症（例えば胃炎等）、胃ガン等の消化管上部の疾患、MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ種の病因もしくは慢性心疾患の背景病原因子と言われている。現在、ヘリコバクター・ピロリ感染症の治療に関する研究は活発になされており、該治療法としては、除菌を目的としたもの、再発防止を目的としたもの等下記の如く多数報告されている。例えば、ピスマス、抗生物質、プロトンポンプ阻害剤 (PPI) 又は抗潰瘍剤等の単剤投若しくは前記薬物等を組み合わせた多剤併用法 (2剤併用、3剤併用) が挙げられる (内科、特集、78巻1号 (1996)、南江堂)。しかしながら、上記治療法は、例えば投与回数の頻度の多さ、常用量以上の大量投与を要する場合があること、薬物投与による下痢・便秘等の発症、耐性菌の発生等まだまだ解決しなければならない点が多い。

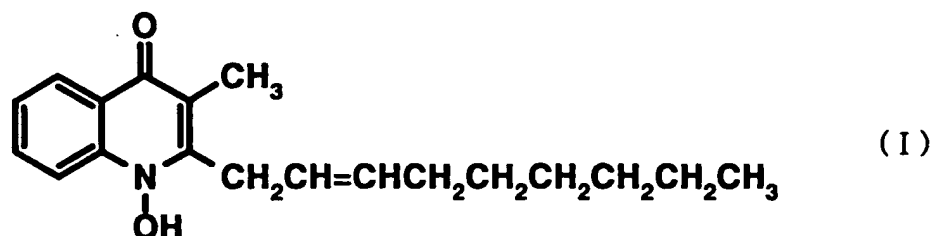
また、本発明に関連する抗ヘリコバクター・ピロリ用医薬組成物として有用な物質は特開平7-189号にYL-02729S物質として開示され、その用途は特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する抗菌作用である。当該特許出願には、YL-02729S物質がヘリコバクター・ピロリ菌に対する抗菌活性については何ら示唆も報告もない。

発明の開示

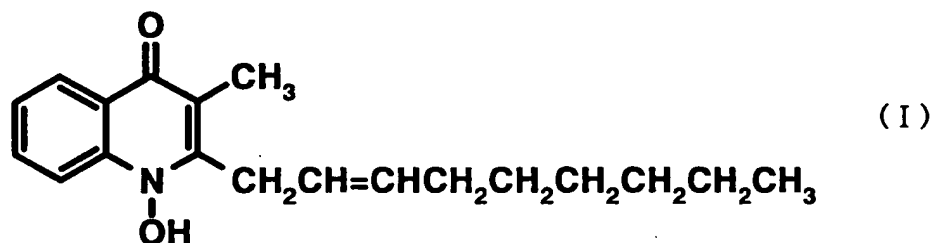
本発明者らは、上記YL-02729S物質について鋭意検討した結果、優れた抗ヘリコバクター・ピロリ活性を有することを、さらに当該物質が、選択性が高く、他の細菌に影響を与えないことを見いだした。

以下に、本発明を詳述する。

本発明は、下記式 (I)



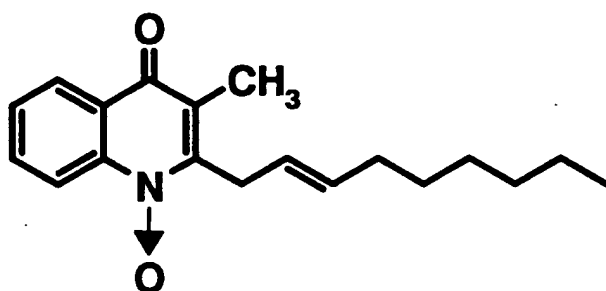
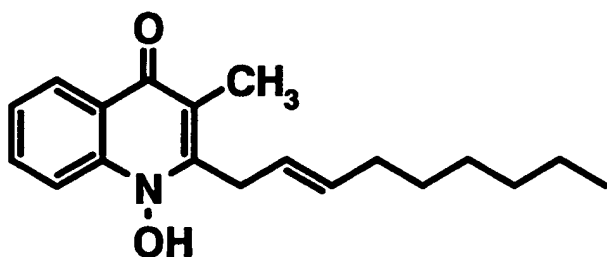
で示される 1-ヒドロキシ-3-メチル-キノロン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ用医薬組成物であり、好ましくは 1-ヒドロキシ-2-(2-trans-ノネニル)-3-メチル-4(1H)-キノロン又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ用医薬組成物であり、また抗ヘリコバクター・ピロリ用の薬剤の製造の為の下記式 (I)



で示される 1-ヒドロキシ-3-メチル-キノロン誘導体又はその製薬学的に許容される塩の使用である。

また、本発明は式 (I) で示される 1-ヒドロキシ-3-メチル-キノロン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ用医薬組成物をヘリコバクター・ピロリ感染の予防または治療の為の使用、また式 (I) の物質と他の薬剤、好ましくは抗生物質、酸に関連した薬剤、H₂プロロッカーとの同時又は時間をおいた投与法、ヘリコバクター・ピロリ感染に起因する疾患の再発防止のための使用も包含する。さらに常法の手段で得られる式 (I) の物質のプロドラッグ体も本発明に包含される。

本発明抗ヘリコバクター・ピロリ用医薬組成物の有効成分 (I) は、二重結合を有するので *cis* 体、*trans* 体が、又、互変異性体が存在する。互変異性体の存在は特開平 7-189 号公報に下記の如く開示されている。



その製薬学的に許容される塩としては、無機酸若しくは有機酸との酸付加塩であり、製薬学的に許容しうる塩が好ましい。これらの塩としては、具体的には塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸若しくはリン酸等の鉱酸、又は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸若しくはエタンスルホン酸等の有機酸、又はアスパラギン酸若しくはグルタミン酸などの酸性アミノ酸との酸付加塩等を挙げることができる。また、本発明有効成分の水和物、または各種溶媒和物等が含まれる。更に、該有効成分は、結晶多形を有する場合もあり、それらの結晶形をすべて包含するものである。

本発明抗ヘリコバクター・ピロリ用医薬組成物の有効成分の代表的な製造は、特開平7-189号公報に開示された製造法が挙げられる。当該有効成分を発酵法で得られる方法は、アルスロバクター属(*Arthrobacter*)に属する細菌、例えば生命工学工業技術研究所に国際寄託された寄託番号FERM BP-6326号のアルスロバクター エスピー(*Arthrobacter* sp.) YL-02729S株を使用し、該株を培養し、該培養物から常法に従って単離精製する方法が好ましい。

産業上の利用可能性

本発明は、ヘリコバクター・ピロリに対して抗菌作用を示し、ヒトにおけるヘリコバクター・ピロリ及び動物における関連するヘリコバクター属に属する細菌感染

の治療または予防に有効である。また、本発明抗ヘリコバクター・ピロリ用医薬組成物は、消化性潰瘍（例えば胃及び十二指腸潰瘍）、炎症（急性または慢性の胃炎もしくは十二指腸炎）、胃癌等の消化管上部の疾患、MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ種もしくは慢性心疾患等の予防（再発防止も含む）、治療に有効である。

以下に本発明抗ヘリコバクター・ピロリ用医薬組成物の製剤化法、投与方法を詳述する。

上記式（I）で示される物質やその製薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。

本発明のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定される。

通常成人1日当り経口で0.1～500mg、非経口で0.01～100mgであり、これを1回あるいは数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。なお、本発明の抗ヘリコバクター・ピロリ用医薬組成物は、他の薬物、例えば後述の抗菌剤等とを組み合わせ、同時にあるいは時間をおいて併用することもできる。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸、アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような可溶化剤又は溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エチルアルコールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化乃至

溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エチルアルコールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（商品名。ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、可溶化乃至溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらは又無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

本発明化合物の溶解性が低い場合には、可溶化処理を施してもよい。可溶化処理としては、医薬製剤に適用できる公知の方法、例えば界面活性剤（ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類、ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール類、ショ糖脂肪酸エステル類等）を添加する方法、薬物と可溶化剤例えば高分子（ハイドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリエチレングリコール（PEG）等の水溶性高分子、カルボキシメチルエチルセルロース（CMC）、ハイドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、メタアクリル酸メチル-メタアクリル酸共重合体（オイドラギット L, S, 商品名；ローム・アンド・ハース社製）等の腸溶性高分子）との固体分散体を形成する方法が挙げられる。更に必要により、可溶性の塩にする方法や、例えば α -サイクロデキスロリン、 β -サイクロデキストリン、 γ -サイクロデキストリン、ハイドロキシプロピル β -サイクロデキストリン等のヒドロキシアルキル化シクロデキストリン、メチル化シクロデキストリン又はジメチル β -サイクロデキストリン等のサイクロデキストリン類若しくはデキストリン類等を用いて包接化合物を形成させる方法等も採用される。可溶化の手段は、目的とする薬物に応じて適宜変更できる〔「最近の製剤技術とその応用」、内海勇ら、医薬ジャーナル 157-159（1983）及び「薬学モノグラフ No. 1, 生物学的利用能」、永井恒司ら、ソフトサイエンス社, 78-82（1988）〕。このうち、好ましくは、薬物と可溶化剤との固体分散体を形成させ溶解性を改善する方法が採用される（特開昭 56-49314 号, FR 2

460667号)。

本発明によれば前記活性化合物を単独ばかりでなく、他の抗菌剤等と組み合わせて(好ましくは1~3種)使用することができる。

投与形態は前述したように、本発明抗ヘリコバクター・ピロリ用医薬組成物と同時に、あるいは時間をおいて併用することができる。このような他の抗菌剤とは、例えば、ニトロイミダゾール抗生物質(例えばチニダゾール及びメトロニダゾール)、テトラサイクリン系薬剤(例えばテトラサイクリン、ミノサイクリン、又はドキシサイクリン等)、ペニシリン系薬剤(例えばアモキシリン、アンピシリン、タランピシリン、バカンピシリン、レナンピシリン、メズロシリン、スルタミシリン等)、セファロスポリン系薬剤(例えば、セファクロル、セファドロキシル、セファレキシシン、セフポドキシムプロキセチル、セフィキシム、セフジニル、セフチブテン、セフォチアムヘクセチル、セフトアメットピボキシル、又はセフロキシムアクセチル等)、ベネム系薬剤(例えば、フロベネム、又はリチベネムアコキシル等)、マクロライド系薬剤(例えば、エリスロマイシン、オレアンドマイシン、ジョサマイシン、ミデカマイシン、ロキタマイシン、クラリスロマイシン、ロキシスロマイシン、又はアジスロマイシン等)、リンコマイシン系薬剤(例えば、リンコマイシン;又はクリンダマイシン等)、アミノグリコシド系薬剤(例えば、パロモマイシン等)、キノロン系薬剤(例えば、オフロキサシン、レボフロキサシン、ノルフロキサシン、エノキサシン、シプロフロキサシン、ロメフロキサシン、トスフロキサシン、フレロキサシン、スパフロキサシン、テマフロキサシン、ナジフォキサシン、グレパフロキサシン、又はバズフォキサシン等)並びにニトロフランチンを挙げることができる。また、酸に関連した疾患の治療に用いられる医薬化合物(例えば、酸ポンプ阻害剤(オメプラゾール又はランソプラゾール等))、H₂アンタゴニスト(例えば、ラニチジン、シメチジン又はファモチジン等)又はヘリコバクター・ピロリの胃粘膜定着阻止作用を有する胃粘膜保護剤と前記活性化合物との組み合わせも、本発明の範囲内に含まれる。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明をさらに詳しく説明する。もちろんこれらの例に限定されるものではない。

実施例1

本発明物質の *in vitro* 試験は以下の方法により行われた。

抗菌活性の測定

(1) 抗菌物質含有寒天平板の作製

評価する物質を100%ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、2倍系列希釈した。本希釈液を滅菌丸シャーレに入れ、そこに滅菌後50℃に保温しておいた10mlのブルセラ寒天培地(0.1%β-サイクロデキストリン)を加え、混和後、固めた。DMSOの最終濃度は1%以下となる。

(2) 接種材料の調製と結果判定

ブルセラ寒天培地(5%仔牛血清含有)を用いてマルチガスインキュベーター(N_2 :80%, CO_2 :15%, O_2 :5%)で37℃にて3日間培養したヘリコバクター・ピロリ菌、例えばヘリコバクター・ピロリATCC43504を、濁度により約 10^8 個/mlになるようにブルセラブロスを用いて調製した。本菌液を、同様にブルセラブロスを用いて100倍希釈した液を、薬剤を含有する寒天培地に、マイクロプランターを用いて約5μlを寒天表面に接種した。接種した寒天平板を、上記マルチガスインキュベーターに37℃で3日間(72時間)培養する。培養を終了した寒天平板を観察し、増殖の観察されない最小薬剤濃度をMICとした。その結果、本発明抗ヘリコバクター・ピロリ用医薬組成物のMICは0.025μg/mlであった。

実施例2

前記物質のin vitro試験は以下の方法により行われた。

抗菌活性の測定

抗菌物質含有寒天平板の作製

評価する物質を100%ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、2倍系列希釈した。本希釈液を滅菌丸シャーレに入れ、そこに滅菌後50℃に保温しておいた10mlのブルセラ寒天培地(0.1%β-サイクロデキストリン)に加え、混和後、固めた。DMSOの最終濃度は1%以下となる。

接種材料の調製と結果判定

ブルセラ寒天培地(5%仔牛血清含有)を用いてマルチガスインキュベーター(N_2 80%, CO_2 15%, O_2 5%)で37℃にて3日間培養したヘリコバクター・ピロリ菌、例えばヘリコバクター・ピロリATCC43504を、濁度により約 10^8 個/mlになるようにブルセラブロスを用いて調製した。本菌液を、同様にブルセラブロスを用いて100倍希釈した液を、薬剤を含有する寒天培地に、マイクロプランターを用いて約5μlを寒天表面に接種した。接種した寒天平板を、上記マルチガスインキュベーターに37℃で3日間(72時間)培養する。培養を終了し

た寒天平板を観察し、増殖の観察されない最小薬剤濃度をMICとした。その結果、1-ヒドロキシ-2-(2-trans-ノネニル)-3-メチル-4(1H)-キノロンのMICは0.025 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

実施例3

通性嫌気性菌、好気性菌に対する in vitro 試験は以下の方法により行われた。

抗菌物質含有寒天平板の作製

評価する物質を100%ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、2倍系列希釈した。本希釈液を滅菌丸シャーレに入れ、そこに滅菌後50℃に保温しておいた10mlのミューラーヒントン寒天培地に加え、混和後、固めた。DMSOの最終濃度は1%以下となる。

接種材料の調製と結果判定

ミューラーヒントンプロスを用いて、37℃に設定したフラン器で終夜培養した菌液を、ミューラーヒントンプロスを用いて約 10^6 個/ 1ml になるように希釈調製した。本菌液を、薬剤を含有する寒天培地に、マイクロプランターを用いて約5 μl を寒天表面に接種した。接種した寒天平板を、37℃のフラン器で18時間培養した。培養を終了した寒天平板を観察し、増殖の観察されない最小薬剤濃度をMICとした。

結果

1-ヒドロキシ-2-(2-trans-ノネニル)-3-メチル-4(1H)-キノロンは、スタフィロコッカス アウレウス (*Staphylococcus aureus*) FDA209P, エシェリシア コリ (*Escherichia coli*) O-1, シュードモナス エルギノザ (*Pseudomonas aeruginosa*) NCTC10490のような代表的通性嫌気性菌、好気性菌に対するMICが12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の値を示した。

実施例4

嫌気性菌に対する in vitro 試験は以下の方法により行われた。

抗菌物質含有寒天平板の作製

評価する物質を100%ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、2倍系列希釈した。本希釈液を滅菌丸シャーレに入れ、そこに滅菌後50℃に保温しておいた10mlのGAM寒天培地に加え、混和後、固めた。DMSOの最終濃度は1%以下となる。

接種材料の調製と結果判定

GAMブイヨンを用いて、 N_2 80% CO_2 10% H_2 10%の混合ガスでガス置換した嫌気性菌培養装置を用いて37℃にて終夜培養した菌液を、同じGAMブイヨンを用いて約 10^6 個/mlになるように調製した。本菌液を、薬剤を含有する寒天培地に、マイクロプランターを用いて約5 μ lを寒天表面に接種した。接種した寒天平板を、上記の37℃に設定してある嫌気性菌培養装置で18時間培養した。培養を終了した寒天平板を観察し、増殖の観察されない最小薬剤濃度をMICとした。

結果

1-ヒドロキシ-2-(2-trans-ノネニル)-3-メチル-4(1H)-キノロンは、ビフィドバクテリウム ビフィダム(*Bifidobacterium bifidum*) CAYA21-1, ペプトストレプトコッカス プロダクタス(*Peptostreptococcus productus*) CAYA12-2, バクテロイデス フラジリス(*Bacteroides fragilis*) GA15562のような扁性嫌気性菌に対するMICが25 μ g/mlより大きな値を示した。

実施例5

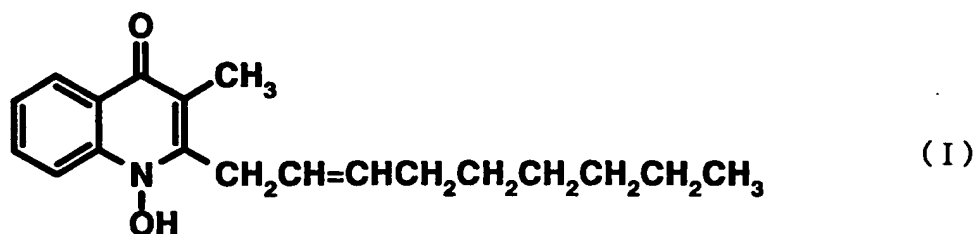
ヘリコバクター ピロリに対する in vivo 抗菌活性測定は以下の方法により行われた。

in vivo 抗菌活性

感染実験は、安定した感染が報告されているスナネズミをもちいて実施した(J. Gastroenterology 31: suppl IX, 24-28, 1996)。終夜絶食させたスナネズミ(Mongolian gerbils, (MGS/Sea), male, 4-week-old)に、5%子牛血清を添加したブルセラブロスで終夜培養した *Helicobacter pylori* ATCC43504 株の菌液を、ソングを用いて胃内に接種した。約感染1週間後から治療を開始し、評価する薬剤を常法に従って溶媒に溶解させ10mg/kg、1mg/kg 又は0.1ml/kgの量を経口投与にて1日2回、3日間投与した。投与終了翌日に胃を摘出、破碎した。胃ホモジェネート液を10倍系列希釈し、改変スキロー培地に接種し、微好気的条件あるいは10% CO_2 条件で37℃、6~7日間培養した。生育してきた菌数から胃内菌数を算出した。この結果、1-ヒドロキシ-2-(2-trans-ノネニル)-3-メチル-4(1H)-キノロンが胃内生菌数を減少させることが確認された。

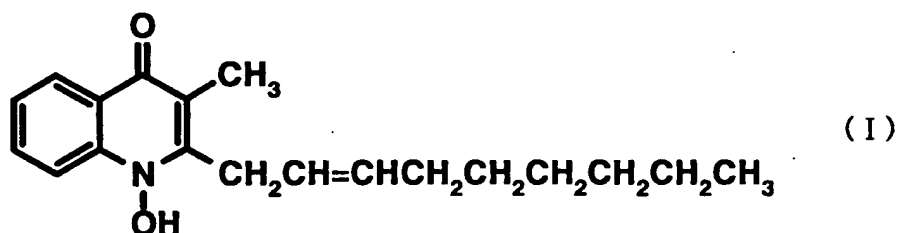
請求の範囲

1. 下記式 (I)

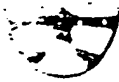


で示される 1-ヒドロキシ-3-メチル-キノロン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ用医薬組成物。

2. 1-ヒドロキシ-2-(2-trans-ノネニル)-3-メチル-4(1H)-キノロン又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する抗ヘリコバクター・ピロリ用医薬組成物。
3. 抗ヘリコバクター・ピロリ用の薬剤の製造の為の下記式 (I)



で示される 1-ヒドロキシ-3-メチル-キノロン誘導体又はその製薬学的に許容される塩の使用。



BUDAPEST TREATY ON THE INTERNATIONAL
RECOGNITION OF THE DEPOSIT OF
MICROORGANISMS FOR THE PURPOSES OF
PATENT PROCEDURE

特許手続上の微生物の寄託の国際的承認
に関するブダペスト条約

RECEIPT IN THE CASE OF AN ORIGINAL
DEPOSIT

下記国際寄託当局によって規則 7. 1 に従い
発行される。

issued pursuant to Rule 7. 1 by the
INTERNATIONAL DEPOSITARY AUTHORITY
identified at the bottom of this
page.

原寄託についての受託証

氏名 (名称) 山之内製薬株式会社
代表者 小野田 正愛 殿
寄託者 あて名 〒 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

1. 微生物の表示	
(寄託者が付した識別のための表示) アルスロバクター エスピー YL-02729S (Arthrobacter sp.)	(受託番号) FERM BP- 6326
2. 科学的性質及び分類学上の位置	
1 欄の微生物には、次の事項を記載した文書が添付されていた。 <input type="checkbox"/> 科学的性質 <input checked="" type="checkbox"/> 分類学上の位置	
3. 受領及び受託	
本国際寄託当局は、平成 4 年 8 月 3 日 (原寄託日) に受領した 1 欄の微生物を受託する。	
4. 移管請求の受領	
本国際寄託当局は、平成 4 年 8 月 3 日 (原寄託日) に 1 欄の微生物を受領した。 そして、平成 10 年 4 月 15 日に原寄託よりブダペスト条約に基づく寄託への移管請求を受領した。 (平成 4 年 8 月 3 日に寄託された微工研菌寄第 P- 13102 号より移管)	
5. 国際寄託当局	
通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所 名称: National Institute of Advanced Industrial Science and Technology Agency for Industrial Science and Technology 所長 大箸 信 Dr. Shinobu Oshiki Director-General あて名: 日本国茨城県つくば市東 1 丁目 1 番 3 号 (郵便番号 305-8566) 1-3, Higashi 1 chome Tsukuba-shi Ibaraki-ken 305-8566, JAPAN 平成 10 年 (1998) 4 月 15 日	

国際出願番号 PCT/J P

PCT/JPS8/02133

微 生 物	
明細書 3 頁 1 2 行目に言及した微生物に関する任意用紙	
A. 寄託の特定	
他の寄託が別紙に寄託されている。 <input type="checkbox"/>	
寄託機関の名称	
通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所	
寄託機関のあて名（郵便番号及び国名を含む）	
日本国茨城県つくば市東1丁目1番3号（郵便番号305-0046）	
寄託日	受託番号
平成 4（1992）年8月3日	FERM BP-6326
B. 追加記載（該当しない場合には空白にしておく。）この情報は添付別紙に続いている。 <input type="checkbox"/>	
本菌株においては、ヨーロッパ特許条約規則28条（4）の規定に基づき専門家を介してのみ分譲されることを希望する。	
C. この記載が目的とする指定国（全ての指定国を目的としないとき）	
ヨーロッパ特許条約全締約国	
D. 別個の表示の届出（該当しない場合には空白にしておく。）	
下記の表示は後に国際事務局に届け出る予定である。（例えば「受託番号」のように表示自己を明記する。）	
E. <input checked="" type="checkbox"/> この用紙は国際出願と共に出願時に受理された。（受理官庁が点検する。）	
<div style="text-align: right;"> 貝塚 睦子 ----- （権限のある役員） </div> <div style="text-align: center;"> 29 MAY 1998 </div> <div style="text-align: right;"> 武田 一三 ----- （権限のある役員） </div>	
<input checked="" type="checkbox"/> 国際事務局が（出願人から）受理した日	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/02133

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ A61K31/47 // C07D215/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ A61K31/47 // C07D215/22

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CA (STN), WPI/L (QUESTEL)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 2-256665, A (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), October 17, 1990 (17. 10. 90) & EP, 374765, A & US, 5194617, A	1-3
A	JP, 5-117268, A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), May 14, 1993 (14. 05. 93) (Family: none)	1-3
A	JP, 7-189, A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), January 6, 1995 (06. 01. 95) (Family: none)	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
July 16, 1998 (16. 07. 98)Date of mailing of the international search report
July 28, 1998 (28. 07. 98)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ A61K31/47//C07D215/22

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ A61K31/47//C07D215/22

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN)、CA (STN)、WPI/L (QUESTEL)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 2-256665, A (明治製菓株式会社)、17. 10 月. 1990 (17. 10. 90) & E P, 374765, A&U S, 5194617, A	1-3
A	J P, 5-117268, A (吉富製菓株式会社)、14. 5月. 1993 (14. 05. 93) (ファミリーなし)	1-3
A	J P, 7-189, A (山之内製菓株式会社)、6. 1月. 199 5 (06. 01. 95) (ファミリーなし)	1-3

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 07. 98

国際調査報告の発送日

28.07.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐野 整 博

4C

7019

電話番号 03-3581-1101 内線 3452